

University of Groningen

## Oestrogenen en SLE, Over het gebruiken van oestrogenen na de menopauze bij systemische lupus erythematosus.

Bemmel, H. van

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1999

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Bemmel, H. V. (1999). *Oestrogenen en SLE, Over het gebruiken van oestrogenen na de menopauze bij systemische lupus erythematosus.*

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

Rijksuniversiteit **Groningen**

**Wetenschapswinkel**

Geneeskunde en Volksgezondheid



Ψ    $\vec{E}$     $t'$    ℰ   N<sub>2</sub>  
\$   ©   ℋ   △   %   Σ  
ω   ⊥   №   [k]   ë   ∠   §

## **Oestrogenen en SLE**

Over het gebruiken van oestrogenen na de menopauze bij systemische  
lupus erythematosus.

**Henriët van Bommel**

**September 1999**





## ***Oestrogenen en SLE***

Over het gebruik van oestrogenen na de menopauze bij systemische lupus erythematoses.

Henriët van Bommel

Wetenschapswinkel  
Geneeskunde en Volksgezondheid

Begeleider: Jelte Bouma

September 1999

## Colofon

*Vraagnummer:* GV 618  
*Titel:* Oestrogenen en SLE  
Over het gebruik van oestrogenen na de menopauze bij Systemische Lupus Erythematosus.  
*Door:* Henriët van Bommel  
*Begeleiding:* Dr. J. Bouma, coördinator Wetenschapswinkel  
*Vraagindiener:* Nationale Vereniging van Lupus Erythematosus patiënten,  
Geertje Akkerman  
*Uitgave:* Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid, Rijksuniversiteit Groningen  
*Adres:* Antonius Deursinglaan 1  
9713 AV Groningen  
*Telefoon:* 050-3633174  
*Datum:* September 1999  
*Prijs:* f. 15,=

## ***Inhoudsopgave***

<b>Hoofdstuk 1</b>	<b>7</b>
<b>Inleiding</b>	
1.1 Doel van dit schrijven.	7
1.2 Wat is SLE?	8
1.3 SLE en osteoporose.	9
1.4 Wanneer Hormoonsuppletie therapie	10
 <b>Hoofdstuk 2</b>	 <b>12</b>
<b>De invloed van oestrogenen op SLE</b>	
2.1 Normale oestrogeenwaarden.	12
2.2 Oestrogenen als mogelijke oorzaak van SLE.	13
2.3 Invloed van oestrogenen op de activiteit van SLE.	15
2.4 Effect van anti-oestrogeentherapie	17
 <b>Hoofdstuk 3</b>	 <b>19</b>
<b>Literatuur over orale anticonceptie en hormoonsuppletie en SLE</b>	
3.1 Orale anticonceptie als oorzaak van SLE.	19
3.2 Invloed van orale anticonceptiva op de activiteit van SLE.	19
3.3 Hormoonsuppletie als oorzaak van SLE.	20
3.4 Invloed van hormoonsuppletie therapie op SLE	21
 <b>Hoofdstuk 4</b>	 <b>23</b>
<b>Samenvatting en conclusie</b>	
4.1 Samenvatting	23
4.2 Conclusie	23
 <b>Verklarende woordenlijst</b>	 <b>25</b>
 <b>Literatuurverwijzingen</b>	 <b>26</b>

# **Hoofdstuk 1**

## **Inleiding**

### **1.1 Doel van dit schrijven.**

De aanleiding voor dit verslag is een vraag van de nationale vereniging van Lupus Erythematosus patiënten (N.V.L.E.). Deze vraag kwam binnen bij de wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid van Rijksuniversiteit te Groningen. Bij de vragentelefoon van de N.V.L.E. komen SLE- patiënten regelmatig met vragen of het voor hen ook mogelijk is om na de overgang oestrogenen\* te gebruiken. Dit omdat oestrogenen overgangsklachten verminderen en de kans op osteoporose\* verkleinen. Osteoporose is dat bot minder dicht, brozer, wordt waardoor bot makkelijker breekt. Oestrogenen spelen waarschijnlijk een rol in het ontstaan van de ziekte SLE en ze kunnen de symptomen van SLE verergeren. Doordat het gebruik van oestrogenen voor- en nadelen kan opleveren voor de ziekte SLE is voor veel mensen niet duidelijk wat het beste is. Kun je beter wel oestrogenen gebruiken vanwege de voordelen die het gebruik van oestrogenen heeft. Of is het beter om ze niet te gebruiken vanwege de negatieve werking die oestrogenen op SLE kunnen hebben?

In dit verslag wordt geprobeerd de bestaande kennis die over SLE op het gebied van dit onderwerp belangrijk is zo te verwoorden dat het voor de geïnteresseerde leek begrijpelijk is. Het gebruik van enige medische termen is hierin niet helemaal te voorkomen. Daarom zijn enige termen in een verklarende woordenlijst opgenomen (pagina 22). De woorden die in de verklarende woordenlijst zijn opgenomen zijn de eerste keer dat ze in de tekst gebruikt worden met een \* aangegeven.

In dit verslag wordt geprobeerd een beeld te geven van wat de invloed van oestrogenen op SLE nu is. Het zal duidelijk worden dat oestrogenen op verschillende manieren een rol spelen bij SLE. Er zal worden weergegeven wat recente onderzoeken zeggen over de mogelijkheid van gebruik van oestrogenen na de overgang. Het laatste woord is hier nog niet over gezegd. Het is nog lang niet duidelijk hoe SLE ontstaat en wat de rol van oestrogenen daarin is. Daar wordt veel onderzoek naar gedaan. Dit verslag zal daarom ook niet een algemeen geldend antwoord kunnen geven. Wel wordt geprobeerd om zo goed mogelijk weer te geven wat er op dit moment bekend is over de rol van oestrogenen op SLE en of gebruik van oestrogenen bij SLE mogelijk is.

In Hoofdstuk 1 wordt eerst kort beschreven wat SLE is. In paragraaf 1.2 en 1.3 wordt verteld wat osteoporose is, wat de risicofactoren zijn om osteoporose te ontwikkelen en welke factoren in het bijzonder van belang zijn voor vrouwen die SLE hebben. In hoofdstuk 2 wordt beschreven wat de invloed van oestrogenen op SLE is. Er wordt gekeken naar oestrogenen als mogelijke oorzaak van SLE. En ook hoe oestrogenen een invloed kunnen hebben op de ziekteactiviteit van SLE. In hoofdstuk 3 wordt speciaal gekeken naar de invloed van orale anticonceptiva (de pil) en van oestrogeensuppletietherapie op SLE. In hoofdstuk 4 wordt een korte samenvatting gegeven en zal iets gezegd worden over wat we nu met al deze gegevens kunnen.



## 1.2 Wat is SLE?

Systemische Lupus Erythematosus is een auto-immuun ziekte. Dit betekent dat het afweersysteem van iemand die SLE heeft afweerstoffen maakt tegen cellen die van het lichaam zelf zijn. Wat de oorzaak hiervan is, is niet bekend. Normaal zijn de afweerstoffen die het lichaam maakt gericht tegen lichaamsvreemde stoffen, bijvoorbeeld bacteriën en virussen. Het afweersysteem is er dus op gericht om ziekte te voorkomen. Eigenlijk werkt het afweersysteem bij iemand die een auto-immuunziekte heeft, zoals SLE, te hard. Daardoor worden niet alleen de lichaamsvreemde stoffen aangevallen, maar ook cellen die van het lichaam zelf zijn.

De afweerstoffen en de lichaamseigen stoffen kunnen samen immuuncomplexen\* vormen. Dat betekent dat ze zich aan elkaar binden. Deze complexen kunnen neerslaan in de bloedvaten en daar een ontstekingsreactie veroorzaken. Deze ontstekingsreactie kan op veel plaatsen in het lichaam plaatsvinden. Ook de heftigheid van zo'n ontstekingsreactie kan verschillen van mild tot heel heftig. Dit zijn redenen waarom het ziektebeeld dat SLE geeft zo divers is. De diversiteit van het ziektebeeld van SLE komt op 2 manieren naar voren. Er is een groot verschil in symptomen en hevigheid van de ziekte tussen verschillende patiënten met SLE. Maar niet alleen tussen verschillende patiënten met SLE, maar ook kunnen de symptomen van SLE in één patiënt van tijd tot tijd nogal verschillen.

De diagnose SLE wordt gesteld aan de hand van de ACR-criteria (American College of Rheumatology). Er moeten 4 van de volgende 11 criteria aanwezig zijn om de diagnose SLE te stellen.<sup>1</sup>

1. erytheem\*, urticaria\*, purpura\* (vooral op gezicht en romp, vlindervormig)
2. discoïde rash\*: verlidtekenende huiduitslag
3. fotosensitiviteit: overgevoeligheid voor zonlicht
4. zweertjes in de mond
5. (vluchtige) artritis: ontsteking van de gewrichten
6. pleuritis, pericarditis: ontsteking van longvlies, hartzakje
7. nierafwijkingen
8. neurologische stoornissen: stoornissen die te maken hebben met zenuwweefsel
9. verhoogde afbraak bloedbestanddelen: anemie, trombopenie, granulopenie (tekort aan rode, witte bloedcellen en bloedplaatjes)
10. immunologische afwijkingen, bijvoorbeeld aanwezig zijn van bepaalde antistoffen
11. anti-kern antistoffen

De diagnose SLE wordt gesteld op grond van het klinische beeld. De diagnose kan worden ondersteund met laboratoriumwaarden. De meeste symptomen van SLE zijn niet specifiek voor SLE, dat wil zeggen dat ze ook bij veel andere ziekten voorkomen. Enkele laboratoriumwaarden zijn wel erg specifiek voor SLE. Dit is de aanwezigheid van antistoffen tegen dubbelstrengs – DNA en de antistof anti-Sm in het bloed. Maar niet alle mensen die SLE hebben, hebben ook deze antistoffen in het bloed.

SLE komt in Nederland bij ongeveer 1 op 1000 personen voor. Bij vrouwen komt de ziekte veel vaker voor dan bij mannen, ongeveer 9 keer zo vaak. Bij vrouwen komt de ziekte vooral voor in de vruchtbare leeftijd, tussen het 15<sup>e</sup> en het 60<sup>e</sup> levensjaar. Hierom wordt gedacht dat oestrogenen een invloed hebben op het ontstaan en het verloop van de ziekte SLE. Oestrogenen zijn vrouwelijke hormonen die vooral in de vruchtbare leeftijd in het lichaam van de vrouw aanwezig

zijn. Op de invloed die oestrogenen hebben op het ontstaan en het verloop van SLE komen we later in dit verslag nog terug.

### **1.3 SLE en osteoporose.**

Elke vrouw heeft bij het ouder worden kans om osteoporose te ontwikkelen. 40% van de vrouwen ontwikkelt osteoporose na de menopauze\* (overgang).<sup>2</sup> Bij osteoporose neemt de dichtheid van het bot af. Oestrogenen in het bloed bevorderen de opname van calcium (kalk) in de darmen. Dit is belangrijk voor stevige botten. Doordat na de overgang de concentratie van oestrogenen in het bloed sterk afneemt, vindt afbraak van bot sneller plaats. Hierdoor neemt na de overgang de kans op het krijgen van osteoporose ook toe. Er is gebleken dat vrouwen met SLE over het algemeen een lagere botdichtheid hebben dan gezonde vrouwen. Bij een groep vrouwen die SLE hadden die nog niet in de menopauze waren is gekeken naar de dichtheid van hun bot. Het bleek dat 35% van die vrouwen een normale botdichtheid hadden. 65% van de vrouwen met SLE hadden een botdichtheid die lager was dan wat normaal was voor hun leeftijd.<sup>3</sup>

Uit een onderzoek dat gedaan is in Amerika bleek dat vrouwen met SLE een grotere kans hebben om een lage botmassa te ontwikkelen.<sup>4</sup> Daarmee is ook de kans dat vrouwen die SLE hebben iets breken groter dan bij vrouwen zonder SLE. Het onderzoek in Amerika is gedaan onder 702 vrouwen die gemiddeld 11 jaar SLE hadden. Hun is gevraagd of ze een keer iets hadden gebroken en wanneer dat was geweest. Alle eerste breuken na het stellen van de diagnose SLE zijn in het onderzoek geteld. 86 (12,3%) vrouwen hadden 1 of meer keren iets gebroken. De mediaan\* waarop deze breuk plaatsvond was 5,4 jaar nadat de diagnose SLE gesteld. Op grond van vergelijking met een vergelijkbare groep vrouwen zonder SLE werden er 18,1 breuken verwacht. Uit dit onderzoek volgt dat de kans op een breuk bij vrouwen met SLE ongeveer 5 keer zo groot is dan bij vrouwen zonder SLE.

Er waren een aantal factoren die zorgden voor een kortere tijd tussen het tijdstip van diagnose van SLE en het optreden van een breuk:<sup>4</sup>

- oudere leeftijd op het moment van diagnose van SLE;
- langer gebruik van corticosteroïden (o.a. prednisolon\*);
- langere ziekte duur;
- minder gebruik van orale anticonceptie (de pil);
- menopauze.

Er zijn een aantal factoren bekend die een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van osteoporose.<sup>2,5,6</sup>

- ondervoeding
- langdurige immobiliteit
- late menarche (eerste menstruatie)
- prednisolonegebruik
- laag lichamelijk gewicht
- nooit zwanger geweest
- vroege menopauze
- onderliggende ziekte waarbij ontstekingsprocessen een belangrijke rol spelen, bijvoorbeeld reuma, SLE.

Een aantal van deze factoren zijn voor vrouwen met SLE belangrijk.

Voor veel mensen met SLE is het moeilijker om veel te bewegen. Dit heeft veel te maken met de moeheidklachten die veel mensen met SLE hebben. Door beweging wordt sterk bot opgebouwd. Daarnaast gebruiken veel SLE-patiënten langdurig prednisolon. Door gebruik van prednisolon wordt er minder calcium in de darmen opgenomen en meer calcium door de nieren uitgescheiden. Langdurig gebruik van prednisolon verdubbelt de kans op het krijgen van een breuk. Er wordt geschat dat 1 op de 4 patiënten die langdurig corticosteroïden gebruiken 1 of meer breuken oplopen die ontstaan zijn door osteoporose.<sup>7</sup>

Vitamine D bevordert de opname van calcium in het lichaam. Door zonlicht kan de huid vitamine D aanmaken. Omdat zonlicht bij veel patiënten voor een verergering van de ziekte zorgt, zullen patiënten met SLE zonlicht zoveel mogelijk vermijden. Hierdoor wordt in het lichaam minder vitamine D aangemaakt, waardoor ook minder calcium wordt opgenomen.

Door een vroege menopauze begint de osteoporose al vroeg. Bij vrouwen met SLE treedt de menopauze vaak vroeger in. Dit komt mede door het gebruik van het medicijn cyclofosfamide\*, waarvan bekend is dat het vaak voor een vroeger intreden van de menopauze zorgt.

Veel vrouwen zijn huiverig om de pil of hormoonsuppletie te gebruiken in verband met de angst op opvlammingen door het gebruik van oestrogenen. Uit het Amerikaanse onderzoek had de groep vrouwen met SLE die geen breuk hadden gehad vaker anticonceptie gebruikt. Dat zou kunnen wijzen op een beschermende werking van anticonceptie voor osteoporose.<sup>8</sup>

Verder heeft een ziekte waarbij ontstekingsprocessen een belangrijke rol spelen, zoals bij SLE het geval is, zelf ook een negatief effect op de botdichtheid. Hierbij geldt: hoe actiever en ernstiger de ziekte, hoe groter het negatieve effect is op de botdichtheid. Ook gaan actieve inflammatoire ziekten vaak gepaard met menstruele cycli waarbij geen eisprong plaatsvindt.<sup>9</sup> Er komen ook veel menstruele onregelmatigheden voor bij SLE, zoals overmatig bloedverlies tijdens een menstruatie of dat er een tijdlang geen menstruatie optreedt. Door het gebruik van prednisolon worden deze onregelmatigheden versterkt. Ook komen door het gebruik van prednisolon meer cycli zonder eisprong voor.<sup>3,9</sup> Dit heeft een negatief effect op de botaanmaak. Al deze factoren zorgen ervoor dat SLE- patiënten een grotere kans hebben om osteoporose te krijgen.

#### **1.4 Wanneer Hormoonsuppletie therapie**

Hormoon suppletie na de overgang kan om 2 redenen gegeven worden:

- Voor behandeling van klachten die direct met de overgang te maken hebben (opvliegingen, slaapproblemen); hiervoor zijn oestrogenen een effectief middel.
- Ter voorkoming en behandeling van osteoporose, hierbij moeten de hormonen meerdere jaren geslikt worden, omdat het anders geen effect heeft.

Een vroeg intreden van de menopauze (voor 45 jaar) is een belangrijke voorspellende factor voor osteoporose.<sup>2</sup> Voor deze vrouwen kan oestrogeen-suppletie een belangrijk middel zijn ter voorkoming van osteoporose. Veel vrouwen met SLE komen vroeg in de menopauze. Vooral vrouwen met SLE die cyclofosfamide gebruiken hebben een grote kans om vroeg in de menopauze te komen. Uit een onderzoek bleek dat meer dan 60% van de vrouwen met SLE, die ouder dan 30 jaar waren en cyclofosfamide gebruiken op jonge leeftijd in de overgang komen.

Ook hebben vrouwen met SLE vaak meerdere risicofactoren voor het ontwikkelen van osteoporose. Juist voor hen is het belangrijk iets te doen om de osteoporose zoveel mogelijk te voorkomen.

Er zijn verschillende manieren waarop iets gedaan kan worden om osteoporose te voorkomen. Enkele daarvan zijn:<sup>7</sup>

- Zo weinig mogelijk corticosteroïden gebruiken.
- De ziekteactiviteit zoveel mogelijk remmen.
- Lichamelijke activiteit bevorderen.
- Het risico om te vallen verminderen.
- Zorgen voor een calciuminname van minimaal 1000 milligram per dag (dit komt overeen met ongeveer 5 glazen melk).
- Bij te weinig vitamine D, extra vitamine D geven.
- Na de overgang: hormoonsuppletie geven, dit bestaat vaak uit een combinatie van oestrogenen en progestagenen.

Dit is niet allemaal even makkelijk in de praktijk te brengen als je SLE hebt. Een probleem dus. Het zal dus een beetje schipperen blijven. Zoveel mogelijk de ziekte bestrijden met zo weinig mogelijk negatieve bijwerkingen.

Er is nog een positieve werking van oestrogenen te noemen die ook voor vrouwen met SLE belangrijk is. Oestrogeensuppletie heeft namelijk een beschermende werking tegen het krijgen van hart- en vaatziekten door aderverkalking. Bij patiënten met SLE komen meer hart- en vaatziekten door aderverkalking voor.<sup>10</sup> Dit heeft te maken met de immuuncomplexen die in het bloed voorkomen bij SLE en ook de wanden van bloedvaten aan kunnen tasten. Hierdoor kan makkelijker aderverkalking optreden.

Voor vrouwen zonder SLE die voor hun 45<sup>e</sup> levensjaar in de overgang komen wordt hormoonsuppletie geadviseerd. Dit om de kans op het krijgen van hart- en vaatziekten en van osteoporose te voorkomen.<sup>5</sup>

Over de invloed van oestrogenen op het ziektebeeld van SLE en over de mogelijkheid van hormoonsuppletie na de overgang bij SLE zal in de volgende hoofdstukken meer geschreven worden.

## Hoofdstuk 2

### De invloed van oestrogenen op SLE

#### 2.1 Normale oestrogeenwaarden.

Door het leven heen verschillen de waarden van oestrogenen in het bloed nogal. De oestrogeenwaarden in het bloed verschillen binnen 1 menstruele cyclus. Ook zijn de oestrogeenspiegels in de periode voordat een vrouw gaat menstrueren, als ze menstrueert en de periode als de menstruatie weer is gestopt, heel verschillend. Als de menstruatie op gang komt worden oestrogeenspiegels hoger, en als de menstruatie stopt gaan de oestrogeenspiegels weer naar een lager niveau. De tabel en grafiek hieronder laten zien hoe groot de schommelingen zijn en wanneer ze plaatsvinden. Ook de normaalwaarde van oestrogenen in het bloed van mannen zijn opgenomen in de tabel. Dit om te laten zien hoe de oestrogeenwaarden in het bloed van mannen en vrouwen verschillen.

Termen die gebruikt worden:

Folliculaire fase = dag 1 t/m 14 van de cyclus

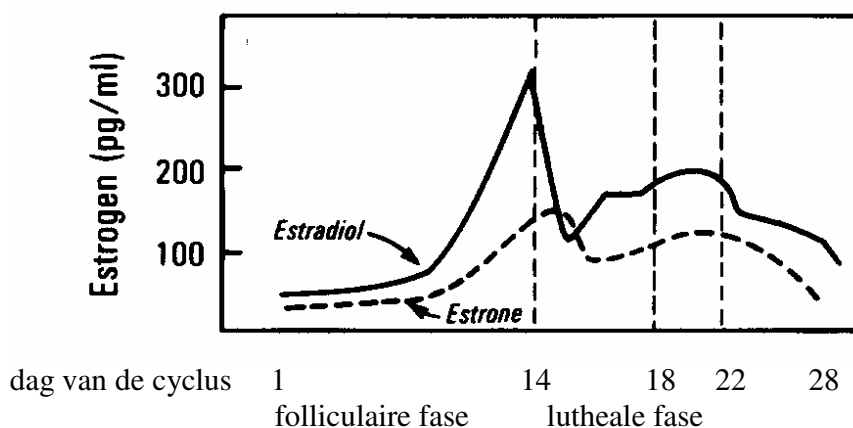
Lutheale fase = dag 14 t/m 28 van de cyclus

Op dag 14 vindt de eisprong plaats.

Op dag 28 begint de menstruatie.

Grafiek 2.1

Schommeling van oestrogenen binnen een menstruele cyclus.<sup>11</sup>



Deze grafiek (overgenomen uit West 1990<sup>11</sup>) laat zien dat de oestrogeen spiegels in de tweede helft van de cyclus hoger zijn dan in de eerste helft. Aan het eind van de cyclus worden de oestrogeenwaarden weer lager.

In de grafiek zijn 2 lijnen te zien, één van (o)estradiol en één van (o)estron. Dit zijn allebei oestrogenen, er zijn namelijk verschillende soorten oestrogenen. Die verschillende soorten verschillen weer in activiteit. Oestradiol bijvoorbeeld is een actiever oestrogeen dan oestron.

Tabel 2.1

Concentratie van oestradiol in het bloed.<sup>12</sup>

Vrouwen: Folliculaire fase	110-183 pmol/liter <sup>#</sup>
Lutheale fase	550-845 pmol/liter
Piek voor ovulatie	550-1650 pmol/liter
Menopauze	73-200 pmol/liter
Kinderen	37-92 pmol/liter
Mannen (volwassen)	55-165 pmol/liter

<sup>#</sup> pmol/liter is een maat voor de concentratie, deze is er voor de volledigheid bijgezet. Het gaat hier vooral om de verschillen tussen de groepen.

In de tabel is goed te zien dat de waarden van oestrogenen in het bloed nogal kunnen verschillen. Het is vooral duidelijk dat in de 2<sup>e</sup> helft van de cyclus, de lutheale fase, de oestrogeenspiegels hoog zijn. Vooral vlak voor de ovulatie is dit het geval.

Over het algemeen hebben vrouwen met SLE evenveel oestrogenen in hun bloed als vrouwen zonder SLE. Toch zijn er een aantal verschillen te zien. Sommige vormen van oestrogenen komen namelijk meer voor bij mannen en vrouwen die SLE hebben. Deze vorm van oestrogeen heet 16 $\alpha$ -hydroxy-oestron. Ook bij eerstegraads familieleden (ouders, kinderen, broers, zussen) van SLE-patiënten wordt deze vorm van oestrogeen in hogere concentraties in het bloed gezien.<sup>1</sup> 16 $\alpha$ -hydroxy-oestron is een actieve vorm van oestrogeen, het heeft een grote oestrogene werking. Ook hebben vrouwen met SLE duidelijk lagere androgeen-spiegels (mannelijk hormoon) in hun bloed vergeleken met vrouwen die geen SLE hebben.<sup>13</sup> SLE-patiënten hebben een teveel aan actief oestrogeen en te weinig androgenen. Dit bevordert de afweer. Hierdoor hebben SLE-patiënten een sterkere afweerreactie.

## 2.2 Oestrogenen als mogelijke oorzaak van SLE.

De belangrijkste reden waarom gedacht wordt dat oestrogenen een rol kunnen spelen in het ontstaan van SLE is dat de ziekte vooral bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd voorkomt. In de vorige paragraaf is weergegeven, dat de waarden van oestrogenen in het bloed hoger zijn bij vrouwen die menstrueren. Verder neemt de intensiteit van SLE vaak af na de menopauze, en verandert de intensiteit vaak met de menstruele cyclus en met zwangerschap.<sup>14</sup> In de tweede helft van de cyclus zijn de symptomen van SLE vaak heviger en ook in de zwangerschap komen vaak opvlammingen voor.

Van oestrogenen is bekend dat ze de werking van het immuunsysteem bevorderen. Dit kan ook doorslaan, bijvoorbeeld door ook de aanmaak van antistoffen tegen lichaamseigen cellen te bevorderen. Ook andere auto-immuunziekten komen meer voor bij vrouwen. Dit is ook een reden waarom gedacht wordt aan een rol van oestrogeen bij het ontstaan van auto-immuunziekten.

Verschillende cellen van het afweersysteem hebben receptoren voor oestrogenen. Dit betekent dat deze cellen een plaats hebben waar oestrogenen aan kunnen binden. Hierdoor kunnen oestrogenen de werking van deze afweercellen stimuleren of remmen. Als oestrogeen aan een

receptor bindt wordt via het stofje calcineurine (een boodschapperstofje) informatie overgedragen aan de celkern van de afweercel. Deze cel wordt dan geactiveerd en kan dan weer andere cellen van het afweersysteem aanzetten tot de productie van auto-antistoffen. Bij SLE-patiënten is er een verhoogde signaaloverdracht van oestrogenen via calcineurine naar de celkern. Deze hogere overdracht van signalen zet aan tot een verhoogde activiteit van de cellen van het afweersysteem. Dit bleek uit een onderzoek waarin cellen van vrouwen met en zonder SLE werden blootgesteld aan oestrogenen. Hierbij werd gekeken naar de signaaloverdracht via calcineurine.<sup>14</sup>

In ander onderzoek wordt gemeld dat de cellen die de auto-antistoffen produceren ook zelf bindingsplaatsen voor oestrogenen hebben.<sup>15</sup> Dit betekent dat die cellen ook direct door oestrogenen gestimuleerd kunnen worden om auto-antistoffen te produceren.

Ook kunnen oestrogenen een invloed hebben op de spontane celdood.<sup>16</sup> Elke cel heeft maar een beperkte levensduur en gaat daarna dood. Dit proces, wanneer welke cel dood gaat, wordt geregeld door verschillende stoffen. Eén van die stoffen is TNF- $\alpha$ . Door de invloed van oestrogeen wordt de productie van TNF- $\alpha$  verminderd. Hierdoor gaan minder cellen dood. In een laboratoriumproef is gebleken dat oestrogenen de celdood van perifere mononucleaire bloedcellen (een speciale groep cellen van het afweersysteem) verminderde. Dit werkte via het stofje TNF- $\alpha$ . De productie van TNF- $\alpha$  wordt onderdrukt door oestrogenen. Hierdoor gaan cellen van het afweersysteem minder snel dood. De cellen van het afweersysteem werken dus langer dan nodig is. Hierdoor krijg je een te grote activiteit van het afweersysteem. Oestrogenen kunnen op deze manier de overleving van auto-immuun afweercellen verlengen en zo het ziektebeeld verergeren (of veroorzaken).<sup>8</sup>

In een ander onderzoek<sup>16</sup> is gekeken naar een groep vrouwen met SLE en een groep vrouwen zonder SLE. Sommige van deze vrouwen hadden een normale menstruele cyclus, andere hadden geen cyclus meer. Cellen die met oestrogeen behandeld waren van de vrouwen met een normale menstruele cyclus hadden een duidelijk lagere productie van TNF- $\alpha$ . Dit was bij vrouwen die SLE hadden en bij vrouwen die geen SLE hadden het geval. Bij de vrouwen die geen cyclus meer hadden was de productie van TNF- $\alpha$  niet verminderd. Dit kan erop wijzen dat voor de invloed van oestrogenen op de productie van TNF- $\alpha$  de normale hormonale schommelingen die in een cyclus plaatsvinden nodig zijn. Het verschil in de normale afweer bij vrouwen en de afweer bij vrouwen met SLE kan liggen in de blijvende productie van TNF- $\alpha$  in aanwezigheid van oestrogenen. Door hogere concentraties van actieve vormen van oestrogenen bij vrouwen met SLE wordt minder TNF- $\alpha$  geproduceerd. Hierdoor gaan minder cellen dood, waardoor ook cellen van het afweersysteem langer blijven leven dan bij gezonde vrouwen. Dit kan een verklaring zijn voor de verhoogde werking van het immuunsysteem bij vrouwen met SLE. Uit andere onderzoeken was al gebleken dat lage niveaus van TNF- $\alpha$  in het bloed van mensen met SLE een ernstiger ziektebeeld tot gevolg hadden.<sup>16</sup>

Dit zijn nog lang niet alle mechanismen via welke oestrogenen een invloed kunnen hebben op de werking van het afweersysteem. Welk mechanisme nu het belangrijkste is, of dat ze allemaal een gelijke rol spelen is niet bekend. Zeker is wel dat oestrogenen een rol spelen in het regelen van de afweer. Hier wordt nog veel onderzoek naar gedaan.

### **2.3 Invloed van oestrogenen op de activiteit van SLE.**

#### *Verandering van symptomen binnen een cyclus.*

In de tweede helft van de menstruele cyclus hebben vrouwen vaak meer last van symptomen die met hun ziekte SLE te maken hebben dan in de eerste helft van de cyclus. Vooral na de oestrogeenpiek in het midden van de cyclus worden meer ziektesymptomen gemeld.<sup>9</sup> Dit heeft waarschijnlijk te maken met het verschil in oestrogeenconcentraties in het bloed binnen een cyclus. In de eerste helft van de cyclus is de concentratie van oestrogenen lager dan in de tweede helft (zie grafiek 2.1). In een enquête onder SLE-patiënten zeiden 45 % van de vrouwen dat hun SLE in de periode vlak voor de menstruatie verandert.<sup>3</sup>

Hormonale schommelingen beïnvloeden onder andere de huid-symptomatologie. Bij verschillende patiënten wordt een verergering van de lupus-rash, het vlindervormig erytheem, gezien voor de menstruatie.<sup>17</sup> De rash begint een week tot enkele dagen voor het begin van de menstruatie en duurt tot enkele dagen na het begin. 80% van de SLE - patiënten heeft last van rash. Bij 20% van de patiënten die last heeft van rash, staat de rash in verband met de menstruatie. Bij enkele patiënten die worden beschreven<sup>17</sup> had geen enkele reguliere therapie invloed op de rashes die elke keer voor het begin van de menstruatie optraden. Bij het geven van orale anticonceptie (de pil) verdween de rash helemaal, en kwam ook in het eerste jaar niet terug. Het is tegenstrijdig dat een hormoon dat wordt gezien als een van de oorzaken van SLE in sommige gevallen dus ook voor een verbetering van het ziektebeeld kan zorgen. Dit kan komen doordat door het geven van anticonceptie een stabiel niveau van oestrogenen in het bloed ontstaat. De schommelingen in oestrogeenconcentraties, die tijdens een normale cyclus worden gezien, zijn dan niet meer aanwezig. Dit kan ervoor zorgen dat symptomen die rond schommelingen in de oestrogeenconcentraties in het bloed ontstaan minder worden na het gebruik van anticonceptie.

#### *Het niet meer werken van de ovaria en opvlammingen.*

Het is bekend dat over het algemeen de ernst van het ziektebeeld SLE afneemt na de overgang. Na de overgang zijn de ovaria (eierstokken) opgehouden met werken. In de vruchtbare fase zorgen de ovaria voor het belangrijkste deel van de oestrogeen productie. Na de overgang is deze bron van oestrogenen dus verdwenen. Het is niet zo dat de oestrogeenwaarden in het bloed dan helemaal naar nul gaan. Het lichaam heeft namelijk nog een andere mogelijkheid om oestrogenen aan te maken. Vooral in het vetweefsel kunnen androgenen worden omgezet in oestrogenen. Androgenen zijn mannelijke hormonen die ook bij vrouwen in lage concentraties in het bloed voorkomen. De omzetting van androgenen naar oestrogenen in het vetweefsel is na de overgang de belangrijkste bron van oestrogenen. Het oestrogeen dat door deze omzetting gevormd wordt is een andere vorm van oestrogeen dan de vorm die in de vruchtbare leeftijd door de ovaria gemaakt wordt. Het oestrogeen dat door omzetting in de vetweefsels wordt gevormd is een minder actieve vorm van oestrogeen.

In sommige gevallen begint SLE pas op oudere leeftijd, als de overgang al is ingetreden. Als SLE na de overgang begint vertoont het een minder ernstig ziektebeeld. Dit bleek uit een onderzoek dat hierna gedaan werd in China.<sup>18</sup> De ernst van SLE bij patiënten bij wie de ziekte na het 50<sup>e</sup> levensjaar was vastgesteld werd vergeleken met het ziektebeeld van patiënten die op jongere leeftijd SLE hadden gekregen. Het was ten eerste opvallend dat in de eerste groep de man/vrouw verhouding veel lager was dan in de groep die op jongere leeftijd SLE hadden gekregen. In de eerste groep was de verhouding man /vrouw 1 / 3,2 en in de tweede groep 1 / 13,3. Alle vrouwen



in de groep bij wie SLE na het 50<sup>e</sup> levensjaar gediagnosticeerd was, hadden de overgang al gehad en ze gebruikten geen hormoonsuppletie. De beide groepen hadden ongeveer even lang SLE. Bij het stellen van de diagnose waren er niet veel verschillen in symptomen tussen de 2 groepen. Behalve dat bij de groep die op jonge leeftijd SLE had gekregen in 86% van de gevallen rash op het gezicht voorkwam op het tijdstip van diagnose. Bij de groep die op latere leeftijd SLE hadden gekregen was dit bij 24% het geval. De mensen bij wie na het 50<sup>e</sup> levensjaar SLE gediagnosticeerd was, hadden duidelijk minder symptomen waarbij de grote organen betrokken waren. Ook was bij hen het aantal grote terugvallen (major relaps) duidelijk lager. Minder patiënten in deze groep hadden zware medicijnen nodig om hun ziekte onder controle te houden. Ook deze studie suggereert dat oestrogenen een invloed kunnen hebben op hoe ernstig het ziektebeeld van SLE is en dat oestrogenen een invloed hebben op het verloop van de ziekte.

In een andere studie<sup>13</sup> zijn 76 vrouwen die cyclofosfamide kregen 5 jaar gevolgd. 54 van deze vrouwen zijn uiteindelijk in de analyse van het onderzoek meegenomen. Het is bekend dat bij gebruik van cyclofosfamide de werking van de eierstokken (ovaria) vermindert. Deze vrouwen waren toen ze met de therapie begonnen allemaal nog niet in de overgang. 14 van de 54 vrouwen stopten met menstrueren binnen 3 tot 12 maanden na het begin van de therapie met cyclofosfamide. De eerst 2 jaar na het begin van de therapie werd er niet veel verschil gezien tussen de symptomen van de groep vrouwen die was blijven menstrueren en de groep die was opgehouden met menstrueren. Na 3 jaar nam het aantal ernstige opvlammingen in de groep die niet meer menstrueerde af, dit in tegenstelling tot de andere groep. Een lage oestrogeen-status leidde ook hier tot vermindering van de klachten. Vooral ernstige opvlammingen werden minder gezien.

#### *Hormoon-inductie bij vruchtbaarheidstherapie.*

Oestrogenen kunnen een sterke respons van het immuunsysteem en een sterke verergering van het ziektebeeld tot gevolg hebben. Dit wordt duidelijk in de rapportage van een aantal SLE-patiënten die oestrogenen kregen toegediend voor ovulatie-inductie in het kader van vruchtbaarheidstherapie. Na toediening van de hormonen vond een zeer ernstige verergering van het ziektebeeld plaats, die soms zelfs de dood tot gevolg had.<sup>19</sup> Dit zegt niet dat ovulatie-inductie voor vrouwen met SLE per definitie onmogelijk is. Wel dat er meer risico's zijn. Bij hormoon-inductie therapie worden veel hogere oestrogeenwaarden in het bloed bereikt dan de oestrogeenwaarden die normaal aanwezig zijn. Ook wordt bij hormoon-inductie in één keer een stoot oestrogenen gegeven. Hierdoor ontstaat ineens een hoge piekwaarde van oestrogenen in het bloed. Bij het geven van anticonceptie en hormoonsuppletie wordt juist een heel constant niveau van oestrogenen in het bloed bereikt.

Het is voor de behandelend arts belangrijk om goed op de hoogte te zijn van de SLE in het verleden. Verder moet de SLE van de vrouwen die voor vruchtbaarheidstherapie in aanmerking willen komen, tenminste 12 maanden zonder agressieve medicijnen onder controle zijn. En er mag geen ernstige hypertensie, nierziekte, pulmonaire (long-) hypertensie, een hartklepgebrek of een vasculair (vaat) probleem in de geschiedenis aanwezig zijn.<sup>20</sup> Het blijft een kwestie van afwegen en van overleg met de verschillende artsen.

#### *SLE en opvlammingen tijdens de zwangerschap.*

6 tot 15% van de vrouwen die zwanger zijn en SLE hebben ervaart een opvlamming van de lupus tijdens de zwangerschap. Meestal vinden deze verergeringen plaats in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap of vlak na de geboorte.<sup>21</sup> Bij een rustige, inactieve ziekte aan het

begin van de zwangerschap worden minder opvlammingen tijdens de zwangerschap gerapporteerd.<sup>9,10</sup> Het lijkt het beste om een zwangerschap te plannen als de ziekte minstens een half jaar rustig is. Dan zal in veel gevallen de zwangerschap, ondanks hormonale veranderingen, zonder veel problemen verlopen.

## 2.4 Effect van anti-oestrogeentherapie

In dierstudies is gekeken naar wat het effect zou zijn van anti-oestrogenen op SLE. Anti-oestrogenen zijn stoffen die de werking van oestrogenen tegenwerken. Ze gaan op de bindingsplaats van oestrogenen zitten. Als er andere stoffen op de bindingsplaats van oestrogenen gaan zitten kan op die bindingsplaats geen oestrogeen meer gaan zitten. Hierdoor kunnen oestrogenen geen informatie overdragen en wordt het afweersysteem niet gestimuleerd.

Tamoxifen (een oestrogeen-antagonist, die op de oestrogeenbindingsplaats gaat zitten) en anti-oestradiol-antistoffen (antistoffen tegen oestradiol, de meest werkzame vorm van oestrogeen) hebben allebei een gunstig effect op het klinische beeld van SLE.<sup>22</sup> Beide stoffen verminderden de abnormale secretie van cytokines die bij SLE gezien wordt. Cytokines zijn belangrijke regelende stoffen van het afweersysteem.

Deze test is gedaan bij muizen. Muizen kunnen worden ingespoten met anti-DNA-antistoffen waardoor ze een ziektebeeld krijgen wat lijkt op SLE. Van deze muizen die SLE hadden, hebben ze één groep ingespoten met tamoxifen, één groep met anti-oestradiol en één groep hebben ze niks gegeven. Bij al deze muizen is naar het verloop van de ziekte gekeken. De muizen die geen medicatie hadden gehad vertoonden een duidelijk ernstiger ziektebeeld. Bijvoorbeeld, bij 80% van de muizen die geen medicatie had gekregen waren immuuncomplexen in de nieren te zien. Bij de groep die tamoxifen en anti-oestradiol hadden gekregen was dit bij respectievelijk 10% en 20% het geval. Ook een aantal andere waarden die getest zijn verschillen duidelijk in de groep muizen die geen medicatie had ontvangen vergeleken met de groep muizen die wel medicatie had ontvangen. Een aantal van deze verschillen zijn te zien in tabel 2.2.

Tabel 2.2<sup>22</sup>

Waarden van verschillende afweerstoffen bij muizen met en zonder SLE.

Groep muizen	Immuuncomplexen in de nieren (% muizen)	Eiwitten in de urine (Gram/liter)	Aantal witte bloedcellen (per ml.)	Interleukine-1 <sup>#</sup> (eenheden/ml.)	TNF- $\alpha$ <sup>#</sup> (eenheden/ml.)
SLE, zonder medicatie	80%	0,23	3490	153654	153
SLE, met anti-oestradiol	20%	0,05	5880	3532	20
SLE, met Tamoxifen	10%	0,03	5040	3271	25
Muizen zonder SLE	6%	0,01		2152	25

<sup>#</sup> interleukine en TNF- $\alpha$  zijn cytokines

Bij SLE wordt een verhoging van de waarden van de interleukines\* in het bloed gezien. Door behandeling met tamoxifen of anti-oestrogeen worden deze waarden weer naar normaal gebracht. Hierdoor vindt een verbetering van het klinische beeld bij SLE plaats.

Er werd ook gezien dat oestrogenen het ziekteproces van SLE heviger maakten en dat androgenen, mannelijke geslachtshormonen, zorgden voor een verbetering van het ziektebeeld. Bij muizen die tamoxifen of anti-oestradiol gekregen hadden kwam een tekort aan witte bloedcellen in het bloed minder voor. Ook was er minder neerslag van immuuncomplexen te zien in de nieren. Dit komt overeen met resultaten uit andere onderzoeken.<sup>22</sup>

## **Hoofdstuk 3**

### ***Literatuur over orale anticonceptie en hormoonsuppletie en SLE***

In de literatuur is op verschillende manieren gekeken naar de invloed van orale anticonceptie en hormoonsuppletie op SLE. In sommige onderzoeken is gekeken of het gebruik van oestrogenen de kans op het krijgen van SLE vergrootte. In andere onderzoeken is gekeken of vrouwen die al SLE hebben veilig orale anticonceptie en hormoonsuppletie na de menopauze kunnen gebruiken. Dit laatste is voor SLE-patiënten het belangrijkste. Dat gebruik van oestrogenen ook weer de kans op het krijgen van SLE vergroot geeft weer aan dat er veel kanten zitten aan de rol van oestrogenen bij SLE.

#### **3.1 Orale anticonceptie als oorzaak van SLE.**

In een aantal onderzoeken is gekeken naar orale anticonceptie (OAC) als oorzaak van SLE. In een hele grote studie onder verpleegsters in Amerika is onder andere ook gekeken naar het gebruik van OAC en het ontstaan van SLE.<sup>24</sup> Daaruit bleek dat vrouwen die in het verleden OAC hadden gebruikt een 1,4 keer zo grote kans op het krijgen van SLE hadden. De duur van het gebruik van OAC bleek geen invloed te hebben. In een ander artikel werd hier een kanttekening bij gemaakt.<sup>25</sup> Toen het onderzoek begon in 1965 gebruikte meer dan 75% van de vrouwen die OAC gebruikten een pil met 80µg. oestrogeen. Aan het eind van de studie in 1980 gebruikten nog maar 20% van de vrouwen deze pil. Tegenwoordig worden OAC voorgeschreven met een veel lagere concentratie oestrogenen (rond de 30µg). Het is aannemelijk dat het risico dat de pillen die tegenwoordig worden voorgeschreven op het ontstaan van SLE een stuk lager is. Dit in vergelijking met de pillen met de hoge concentratie aan oestrogenen waar het onderzoek voor een groot deel op gebaseerd is.

Twee andere onderzoeken waarin is gekeken naar de kans op het ontwikkelen van SLE bij gebruik van OAC lieten geen verhoogde kans zien.<sup>25</sup>

#### **3.2 Invloed van orale anticonceptiva op de activiteit van SLE.**

Uit een enquête onder SLE-patiënten in Amerika bleek dat maar 10% van de vrouwen onder de 35jaar OAC gebruikten. 55% had het wel eens gebruikt. Vrouwen die geen SLE hebben gebruiken vaker OAC. Ook uit onderzoek in Finland blijkt dat vrouwen met SLE minder gebruik maken van OAC.<sup>3</sup>

Sommige onderzoeken zeggen dat je OAC beter niet kunt gebruiken als je SLE hebt. Anderen melden dat er 3-6 maand na het starten van OAC wel een verergering van de ziekte is te zien. En uit weer een ander onderzoek bleek helemaal geen verschil in het aantal klachten tussen vrouwen met en zonder SLE in de eerste 6 maanden na het starten van OAC.<sup>9,10</sup>

Een risico dat vastzit aan het gebruik van OAC is het risico van trombose. Dat is dat er een bloedstolseltje gevormd wordt in het bloed. Dit stolseltje kan zorgen voor een verstopping van

(kleinere) bloedvaten. Bij gezonde vrouwen die niet roken en geen hoge bloeddruk hebben is dit risico laag. Bij vrouwen met SLE is dit risico hoger. Dit komt omdat vrouwen met SLE door hun ziekte al een iets hoger risico lopen op trombose. Dat vrouwen met SLE een hoger risico lopen op trombose komt door bepaalde auto-antistoffen die bij SLE in het bloed kunnen voorkomen. De aanwezigheid in het bloed van de auto-antistoffen anti-fosfolipiden (vooral lupus-anticoagulant) en anti-cardiolipinen vormen een risicofactor voor het krijgen van trombose.<sup>26</sup>

In een onderzoek is gekeken naar 31 vrouwen die SLE hadden en die orale anticonceptie gebruikten. Van deze vrouwen hadden 2 vrouwen veneuze trombose ontwikkeld. Beide vrouwen hadden anti-fosfolipide antistoffen in hun bloed.<sup>3</sup> Anti-fosfolipide autoantistoffen zijn bij ongeveer de helft van de SLE patiënten aanwezig. Zij lopen dus een verhoogde kans om trombose te krijgen.

Orale anticonceptie kan ook een positieve invloed hebben op SLE. Zoals al is genoemd in het vorig hoofdstuk verdween bij sommige vrouwen de rash die ze elke maand voor de menstruatie kregen volledig na gebruik van OAC. Ook kunnen OAC een gunstig effect hebben in de preventie van osteoporose. Ook andere symptomen die vooral in de tweede helft van de menstruele cyclus voorkomen zouden door het gebruik van OAC minder kunnen worden.

En wat natuurlijk het belangrijkste is, OAC is een goed middel is om zwangerschap te voorkomen of om zwangerschap beter te kunnen plannen. Dat laatste is voor vrouwen met SLE nog belangrijker dan voor gezonde vrouwen.

### **3.3 Hormoonsuppletie als oorzaak van SLE.**

Vrouwen die na de menopauze langdurig oestrogenen slikken hebben een 2,7 keer zo grote kans om SLE te krijgen dan vrouwen die geen oestrogenen slikken na de menopauze.<sup>23</sup> Dit blijkt uit een onderzoek waarin 41 vrouwen die SLE hadden werden vergeleken met 159 vrouwen die geen SLE hadden, de controlegroep. Hier kwam uit dat oestrogeentherapie na de menopauze een verhoogd risico gaf op zowel de systemische vorm van lupus en de discoïde vorm van lupus. Als oestrogenen korter dan 25 maanden waren gebruikt was er geen verhoogd risico te zien. Als langer dan 25 maanden oestrogenen waren geslikt was er een duidelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van SLE. Ook de concentratie van oestrogenen had invloed. Bij een dosis onder de 500 DDD (defined daily doses: gedefinieerde dagelijkse doses, vastgesteld door de WHO<sup>23</sup>) oestrogenen was de kans op het krijgen van SLE niet verhoogd. Het risico is bij deze dosis vergelijkbaar met de kans om SLE te ontwikkelen bij geen oestrogeen gebruik. Ook kwam uit dit onderzoek dat oestrogeensuppletie met alleen oestrogenen een hogere kans geeft op het krijgen van SLE dan een combinatie van oestrogenen met progestagenen. Maar dit is maar bij een kleine groep getest. Hierover kan daarom niets met zekerheid gezegd worden.

In het onderzoek met de verpleegsters is aan de postmenopauzale vrouwen gevraagd naar gebruik van hormonale suppletie en naar reumatische aandoeningen. Van de vrouwen die nooit oestrogeensuppletie hadden gebruikt hadden (omgerekend) 4,5 op de 100.000 vrouwen SLE. Bij de groep vrouwen die wel oestrogeensuppletie hadden gebruikt hadden 9,9 op de 100.000 vrouwen SLE.<sup>27</sup> Hieruit volgt dat door het gebruik van oestrogenen na de menopauze de kans op het krijgen van SLE met 2,1 toeneemt. Deze kans is weer afhankelijk van hoelang oestrogenen werden genomen. Langer gebruik van oestrogenen geeft een groter risico op het krijgen van SLE. Dit is in tabel 3.1 weergegeven.

Tabel 3.1

Risico op SLE na oestrogeensuppletie.<sup>27</sup>

Duur oestrogeensuppletie	Vergrote risico (vergeleken met geen oestrogeensuppletie)
1-4 jaar	1,8
5-10 jaar	2,7
>11 jaar	3,5

### 3.4 Invloed van hormoonsuppletie therapie op SLE

Vrouwen die SLE hebben komen vaker vroeg in de overgang dan vrouwen die geen SLE hebben. Hierdoor wordt hun kans op het krijgen van hart- en vaatziekten en osteoporose groter.

Oestrogeensuppletie therapie na de menopauze is bewezen effectief in het verlagen van de kans op het vroeg ontstaan van hart- en vaatziekten die ontstaan zijn door aderverkalking en helpt in de preventie en behandeling van osteoporose. Bij SLE- patiënten is er een angst bij het gebruik van oestrogenen op het ontstaan van opvlammingen van de ziekte.

In een onderzoek<sup>8</sup> is gekeken naar het effect van oestrogeensuppletie bij vrouwen met SLE die de overgang al gehad hadden. De gemiddelde leeftijd van deze vrouwen was 40,7 jaar. Dit laat zien dat vrouwen met SLE gemiddeld eerder in de overgang komen dan vrouwen zonder SLE. In de algemene populatie ligt de leeftijd waarop gemiddeld de menopauze intreedt op ongeveer 50 jaar. In dit onderzoek waren 34 vrouwen opgenomen. 11 van de 34 vrouwen kregen vanaf het begin van de menopauze hormonale suppletie therapie. Bij alle vrouwen is gekeken naar hoeveel opvlammingen er in de, gemiddeld, 35 maanden na het begin van de menopauze optraden. In deze 35 maanden was er geen belangrijk verschil te zien in het aantal opvlammingen dat optrad. De vrouwen die hormoonsuppletie therapie kregen hadden ongeveer evenveel opvlammingen als de vrouwen die dit niet gebruikten. Uit deze resultaten zou je kunnen concluderen dat het gebruik van oestrogenen na de menopauze bij vrouwen met SLE veilig is en goed getolereerd wordt.<sup>8</sup> Ook een ander onderzoek geeft vergelijkbare resultaten.<sup>10</sup> Daarin worden 16 SLE- patiënten die de overgang gehad hadden en langer dan 12 maanden hormoonsuppletie gebruiken met vergeleken met 32 SLE- patiënten die na de overgang zijn en geen hormoonsuppletie gebruiken. Deze 2 groepen zijn 12 maanden geobserveerd. In deze 12 maanden was er geen belangrijk verschil in (klinische) opvlammingen te zien tussen deze 2 groepen. Als gekeken werd naar het bloed waren daar bij de patiënten die hormoonsuppletie gebruikten wel grotere veranderingen te zien dan bij de groep zonder hormoonsuppletie. Wat ook uit dit onderzoek kwam is dat vrouwen die oestrogenen hadden gebruikt zich over het algemeen beter voelden, meer zin in seks hadden en minder depressief waren.

Uit deze 2 onderzoeken zou je af kunnen leiden dat het goed mogelijk is om ook bij SLE na de overgang oestrogenen te gebruiken. Een paar kanttekeningen zijn hier nog wel te maken. Allebei de onderzoeken hebben zijn gedaan met een kleine groep patiënten, het wil dus niet zeggen dat je het zo naar alle SLE- patiënten kan doortrekken. Verder zijn de in het onderzoek opgenomen vrouwen allemaal redelijk gezonde SLE- patiënten. Bij patiënten met een mild ziektebeeld lijkt over het algemeen geen verergering van het ziektebeeld op te treden. Of het gebruik van

oestrogenen na de overgang bij vrouwen met een ernstiger ziektebeeld van SLE ook veilig is kan hieruit niet geconcludeerd worden. Er zijn onderzoeken die melden dat na oestrogeensuppletie een verergering van de nierproblemen optrad. Ook andere symptomen zouden bij sommige vrouwen heviger worden bij oestrogeensuppletie. Dit zou vooral gebeuren bij patiënten met een ernstiger ziektebeeld en als ze anti-cardiolipine auto-antistoffen in het bloed hadden.<sup>17</sup>

Met oestrogeensuppletie wordt maar 1/6 van de oestrogene werking bereikt van de pillen die voor orale anticonceptie worden gebruikt. En het niveau van de meest actieve vorm van oestrogeen bereikt bij oestrogeensuppletie 1/5 van de piek die in een normale cyclus wordt bereikt.<sup>8,23</sup> De waarden van actieve oestrogenen in het bloed bij oestrogeensuppletie blijven laag vergeleken met een normale cyclus. Toch moeten we altijd oppassen. Het gaat namelijk om stoffen waarvan we weten dat ze de ziekte ook kunnen verergeren.

## **Hoofdstuk 4**

### **Samenvatting en conclusie**

#### **4.1 Samenvatting**

In het eerst hoofdstuk komt naar voren dat mensen die SLE hebben een grotere kans hebben op het krijgen van osteoporose en op hart- en vaatziekten door aderverkalking. Dat de kans op osteoporose is toegenomen bij vrouwen die SLE hebben komt door verschillende factoren. De belangrijkste zijn het vaak langdurig gebruiken van corticosteroïden en het feit dat vrouwen met SLE gemiddeld vroeger in de overgang komen dan vrouwen die geen SLE hebben. Deze 2 factoren hebben een negatief effect op de botaanmaak en vergroten zo de kans op het ontstaan van osteoporose.

Om dit (gedeeltelijk) te voorkomen kunnen na de menopauze oestrogenen worden genomen. Van het slikken van oestrogenen na de menopauze is bekend dat dat de kans op het ontwikkelen van osteoporose en de kans op het krijgen van hart- en vaatziekten vermindert.

Bij de meeste vrouwen is het geen probleem om oestrogenen te slikken. Bij vrouwen die SLE hebben kan dit wel problemen geven. Oestrogenen spelen namelijk een rol in het ontstaan en het in stand houden van de ziekte. Er zijn verschillende manieren waarop dit gebeurt.

Dat oestrogenen een rol spelen in het ontstaan van de ziekte wordt gedacht omdat SLE vooral voorkomt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de mechanismen via welke oestrogenen effect hebben op SLE. Er zijn er een aantal beschreven, maar hoe het precies werkt is nog lang niet bekend.

Ook kunnen oestrogenen zorgen voor opvlammingen als iemand al SLE heeft. Bijvoorbeeld in de zwangerschap of in de tweede helft van de menstruele cyclus, wanneer oestrogeenconcentraties in het lichaam hoger zijn. Het ziektebeeld van SLE neemt na de menopauze in veel gevallen af in activiteit. In de menopauze zijn de oestrogeenconcentraties veel lager dan in de vruchtbare leeftijd.

Oestrogenen zijn één van de oorzaken van SLE en ze kunnen het ziektebeeld van SLE verergeren. Maar ook kunnen oestrogenen andere ziekten, osteoporose en hart- en vaatziekten, voorkomen. Ziekten waar juist vrouwen met SLE meer kans op hebben vanwege medicijnen die nodig zijn om de ziekte te onderdrukken en vanwege auto-antistoffen die in het lichaam aanwezig zijn.

#### **4.2 Conclusie**

De vraag die gesteld werd is of vrouwen die SLE hebben ook veilig oestrogenen kunnen slikken. Het is duidelijk geworden dat oestrogenen en SLE niet altijd samengaan. Er zijn patiënten beschreven die duidelijk een opvlamming kregen van hun SLE na het nemen van oestrogenen. Maar dit geldt niet voor iedereen. Er zijn nog maar weinig onderzoeken gedaan naar de veiligheid van oestrogeensuppletie therapie bij vrouwen die SLE hebben. De onderzoeken die gedaan zijn, zijn met een klein aantal mensen gedaan en duurden maar kort. Over de lange termijn effecten is dus nog niet zoveel bekend. Er is een paar jaar geleden een groot onderzoek gestart naar het



gebruik van oestrogenen na de menopauze bij vrouwen met SLE. In dit onderzoek zijn 300 vrouwen opgenomen die SLE hebben en 300 vrouwen die geen SLE hebben, de controlegroep. De resultaten van dit onderzoek zijn nog niet bekend. ( de naam van dit onderzoek is: SELENA <sup>6</sup>)

Het is niet zo dat we helemaal niets kunnen zeggen over veilig gebruik van oestrogenen na de menopauze bij vrouwen met SLE.

Uit verschillende dingen blijkt dat opvlammingen door oestrogenen vooral optreden als er een piek in de oestrogeenwaarden in het bloed optreedt. Zoals het geval is bij zwangerschap, hormooninductie bij vruchtbaarheidstherapie en halverwege de menstruele cyclus. Bij constante waarden van oestrogenen in het bloed treden er minder opvlammingen op. Soms kan het constant maken van de oestrogeen waarden in het bloed door orale anticonceptie zelfs opvlammingen die in de tweede helft van de menstruele cyclus voorkomen.

Er zijn ook vrouwen met SLE die orale anticonceptie gebruiken. Dit gaat in veel gevallen goed, er treden geen opvlammingen van de SLE op. Maar ook als er geen opvlammingen zijn moet je nog voorzichtig zijn. Het gebruik van de orale anticonceptie brengt namelijk een verhoogd risico van trombose met zich mee. De kans op trombose is bij vrouwen met SLE al verhoogd, omdat ze auto-antistoffen in het bloed hebben. Het gaat hier vooral om de auto-antistoffen anti-phospholipide en anti-cardiolipine. Als iemand deze auto-antistoffen in het bloed heeft moet zij extra voorzichtig zijn.

Bij oestrogeensuppletie therapie gaat het om lagere oestrogeenwaarden dan bij orale anticonceptie. De oestrogeen waarden in het bloed bereiken bij oestrogeensuppletie maar 1/6 van de oestrogeenpiek die in een normale cyclus optreedt. Deze lage dosis oestrogenen zorgt niet voor alle vrouwen met SLE voor problemen. Vooral bij vrouwen die een rustig ziektebeeld van SLE hebben en geen ernstige nierafwijking hebben lijkt het gebruik van oestrogenen na de menopauze veilig. Een lage dosis oestrogenen na de menopauze kan dan al belangrijke gezondheidsvoordelen opleveren.

Dit is ook de conclusie van het artikel van Buyon.<sup>6</sup> Een aantal voorwaarden voor het gebruik van oestrogen na de menopauze die daar worden gegeven zijn:

- De ziekte van de patiënt moet in inactief zijn of stabiel en niet heel ernstig.
- In het verleden moet geen spontaan opgetreden trombose zich hebben voorgedaan, en de anti-phospholipide spiegel in het bloed moet niet heel hoog zijn.
- Er moet een normale bloeddruk aanwezig zijn, of de bloeddruk moet met medicijnen goed onder controle zijn.

Over het algemeen wordt aangenomen dat het bij een rustige ziekte goed mogelijk is om oestrogenen te nemen. Als de oestrogeen therapie niet zorgt voor opvlammingen, kan het slikken van oestrogenen na de menopauze juist belangrijke gezondheidsvoordelen opleveren. Omdat zo de kans op osteoporose en hart-en vaatziekten door aderverkalking afnemen. En vrouwen met SLE lopen meer risico om deze ziekten te krijgen dan vrouwen zonder SLE.

Het blijft belangrijk om goed met de eigen arts te overleggen of je oestrogeentherapie kunt gebruiken. Er zitten voor vrouwen met SLE meer risico's aan oestrogeentherapie. De eigen arts weet het beste de geschiedenis van de SLE en kan zo inschatten of oestrogeentherapie mogelijk is of niet. Extra controle zal vooral in het begin nodig zijn.

## **Verklarende woordenlijst**

Osteoporose: Aandoening van de botten die voorkomt bij ouderen, vooral bij vrouwen na de overgang. De massa van het bot neemt af, het bot wordt brozer. Hierdoor breekt bot makkelijker.

Oestrogenen: Vrouwelijke geslachtshormonen. In de vruchtbare leeftijd wordt dit hormoon vooral door de eierstokken aangemaakt. In de overgang zijn de eierstokken opgehouden met werken. De belangrijkste bron van oestrogenen is nu de omzetting van androgenen (mannelijke geslachtshormonen) in oestrogenen. Dit vindt voornamelijk in de vetweefsels plaats.

Immuuncomplex: Complex van antigeen en antistof, dat zo'n groten aan kan nemen dat het neerslaat in de weefsels. In het geval van auto-immuunziekten is het antigeen een cel van het lichaam zelf.

Erytheem: Vluchtige rode kleurverandering van de huid die berust op vaatverwijding.

Urticaria: Netelroos. Huiduitslag met ronde verhevenheden van de huid, vaak jeukend en meestal kortdurend.

Purpura: Bloeduitstortingen in de huid of slijmvliezen.

Rash: Tijdelijke huiduitslag, bijvoorbeeld erytheem en urticaria.

Menopauze: Overgang, de periode na het einde van de menstruatie.

Mediaan: De waarde waar 50% van de meetuitkomsten boven ligt en waar eveneens 50% van de meetuitkomsten onder ligt. In dit geval betekent dat dat 50% van de vrouwen binnen de 5,4 jaar de eerste breuk op liep en dat bij 50% van de vrouwen de breuk meer dan 5,4 jaar na het stellen van de diagnose SLE plaats vond.

Prednisolon: medicijn dat een ontstekingsremmende werking heeft en het afweersysteem onderdrukt.

Cyclofosfamide: Medicijn dat de werking van het afweersysteem onderdrukt. Omdat dit een zwaarder medicijn is wordt het alleen gegeven als andere medicatie niet voldoende helpt. Ook heeft dit medicijn een negatief gevolg op de vruchtbaarheid doordat de eierstokken minder gaan werken. Vrouwen die dit medicijn gebruiken hebben ook grotere kans om vroeg in de overgang te komen.

Interleukines: Eiwitachtige stof die door bepaalde cellen van het afweersysteem geproduceerd worden. Interleukines kunnen de activiteit van andere cellen van het afweersysteem vergroten.

## **Literatuurverwijzingen**

1. W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy, C.B. Sledge. Textbook of Rheumatology. Philadelphia (etc.): W.B. Saunders compagny, 1997
2. Centrale medische farmaceutische comissie van de ziekenfondsraad. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1997
3. M. Petri, C. Robinson. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism 1997;40:797-803;
4. R. Ramsey-Goldman, J.E. Dunn, C.F. Huang, D. Dunlop, J.E. Rairie et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism 1999;42:882-90
5. B Meyboom-de Jong. Hormonen in de menopauze. Trimesterboek 4.1, Groningen: Faculteit Geneeskunde, 1998
6. J.P. Buyon. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. Jouranal of the American Women's Association 1998;53:13-7
7. W.F. Lems, J.W.G. Jacobs, J.C. Netelenbos, B.A.C.Dijkmans, J.W.J. Bijlsma. Medicamenteuze preventie van osteoporase bij gebruik van corticosteroïden. Nederlandsd Tijdschrift voor Geneeskunde 1998;142:1904-8
8. C.C. Mok, C.S. Lau, C.T. Ho, K.W. Lee, M.Y. Mok, R.W. Wong. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patient with systemic lupus erythematosus. Scandinavian Journal of Rheumatology 1998;27:342-6
9. I.N. Bruce, C.A. Laskin; Sex hormones in systemic lupus erythematosus: A controversy for modern times. Journal of Rheumatology 1997;24:1461-3
10. S. Kreidstein, M.B. Urowitz, D.D. Gladman, J. Gough. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. Journal of Rheumatology 1997;24:2149-52
11. J.B. West (editor). Best and Taylor's Physiological basis of medical practise. Philadelphia (etc.): Williams & Wilkins, 1990
12. Stuurgroep aanvullende diagnostiek van de ziekenfondsraad. Diagnostisch Kompas: voorlichting over aanvullende diagnostiek. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1997
13. Chi Chu Mok, R. Woon Sing Wong, Chak Sing Lau. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism 1999;42:1274-80
14. V. Rider, R.T. Foster, M. Evans, R. Suenaga, N.I. Abdou. Gender Differences in autoimmune diseases: Estrogen increases calcineurin expression in systemic lupus erythematosus. Clinical Immunology and Immunopathology 1998;89:171-80

15. S. Raziuddin, S. Bahabri, A. Al-Dalaan, AK. Siraj, S. Al-Sedairy. Emerging concepts of the molecular basis for estrogen effects on T-lymfocytes in systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1998;89:192-5
16. M.J. Evans, S. Mac-Laughin, R.D. Marvin, N.I. Abdou. Estrogen decreases in vitro apoptosis op peripheral blood mononuclear cells from women with normal menstrual cycles and decreases TNF- $\alpha$  production in systemic lupus erythematosus, but not in normal cultures. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1997;82:258-62
17. J.A. Pando, M.F. Gourly, R.L. Wilder, L.J Crofford. Hormonal supplementantation as treatment for cyclical rashes in patient with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 1995;22: 2159-62
18. C. Tze Kwan, Chi Chu Mok, Chak Sing Lau, R. Woon Sing Wong. Late onset systemic lupus erythematosus in southern chinese. *Annals of the Rheumatic diseases* 1998;57:437-40
19. P. Casoli, B. Tumiat, G. La Sala. Fatal excacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation. *Journal of Rheumatology* 1997;24:1639-40
20. B. Weschler, D. Le-Thi-Huong, D. Vauthier-Brouzes, G Lefebvre, A. Gompel, J.C.Piette. Can we advise ovulation induction in patients with systemic lupus erythematosus? *Scandinavian Journal of Rheumatology, supplement* 1998;107:53-9
21. T.H. The, C.G.M. Kallenberg, L. de Leij.(redactie) *Klinische Immunologie*. Houten (etc.): Bohn Stafleu van Loghum, 1995
22. M. Dayan, H. Zinger, F. Kalsh, G. Mor, Y. Amir-Zaltzman, F. Kohon. The beneficial effects of treatment with tamoxifenand anti-oestradiol antibody on experimental systemic lupus erythematosus are associated with cytokine modulations. *Immunology* 1997;90:101-8
23. C.R.Meier, M.C.J.M.Sturkenboom, A.S. Cohen, H. Jick. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *Journal of Rheumatology* 1998;25:1515-9
24. J. Sanchez-Guerro, E.W. Karlson, M.H. Liang, D.J. Hunter, F.E. Speizer, G.A. Colditz. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1997;41:804-8
25. R. Fijnheer, M. Roest, F.J.L.M. Haas, P.G. de Groot, R.H.W.M. Derksen. Homocysteïne, Methyleentetrahydrofosfate reductase polymorphism, Antephophilipid antibodiaes and tromboembolic events. *Journal of Rheumatology* 1998;41:1737-42
26. G.S. Cooper, M.A. Dooley, E.L. Treawell, E. Williams st. Clair, C.G. Parks, G.S. Gilkeson. Hormonal, environmental and infectious riskfactors for devellopping systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:1515-9
27. J. Sanchez-Guerro, M.H. Liang, E.W. Karlson, D.J. Hunter, G.A. Coldita. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal medecine* 1995;122:430-3